



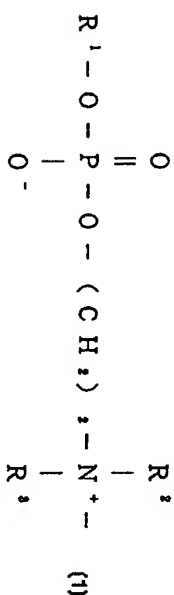
(51) 国際特許分類6 C08G 18/38, C09D 175/00, A61L 33/00		A1	(11) 国際公開番号 WO98/46659
		(43) 国際公開日	1998年10月22日(22.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01702		(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1998年4月13日(13.04.98)		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) 優先権データ 特願平9/100446 1997年4月17日(17.04.97) JP 特願平9/174549 1997年6月30日(30.06.97) JP 特願平9/345351 1997年12月15日(15.12.97) JP		添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東洋紡績株式会社(TOYOB0 CO., LTD.)(JP/JP) 〒530-8230 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 有森 奏(ARIMORI, Susumu)(JP/JP) 世古政弘(SEKO, Masahiro)(JP/JP) 横田英之(YOKOTA, Hideyuki)(JP/JP) 門田典子(MONDEN, Noriko)(JP/JP) 田中昌和(TANAKA, Masakazu)(JP/JP) 〒520-0292 滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内 Shiga, (JP)			
(54)Title: BI0COMPATIBLE POLYMERS			
(54)発明の名称 生体適合性ポリマー			
$ \begin{array}{ccccccc} & & \text{O} & & & \text{R}^2 & \\ & & & & & & \\ \text{R}^1 - & \text{O} - & \text{P} - & \text{O} - & (\text{CH}_2)_2 - & \text{N}^+ - & \\ & & & & & & \\ & & \text{O}^- & & & \text{R}^3 & \end{array} \quad (1) $			
(57) Abstract Biocompatible polyurethanes or polyurethane ureas having phosphorylcholine structures represented by general formula (1) in the side chain; and antithrombotic medical devices made by using them. In said formula, R ¹ is C ₁ -C ₂₀ alkyl, C ₆ -C ₁₂ aryl, C ₇ -C ₂₀ aralkyl or a group of the general formula: R ⁴ - (A) _n - (wherein A is C ₂ -C ₁₀ oxyalkylene, and (A) _n may be constituted of one kind of oxyalkylene units or of two or more kinds of oxyalkylene units arranged in block or at random; n is an integer of 1 to 30; and R ⁴ is C ₁ -C ₂₀ alkyl, C ₆ -C ₁₂ aryl or C ₇ -C ₂₀ aralkyl); and R ² and R ³ are each independently C ₁ -C ₂₀ alkyl, C ₆ -C ₁₂ aryl or C ₇ -C ₂₀ aralkyl.			

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

世界知的所有権機関
国際事務局

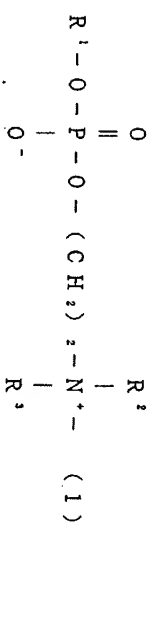
(51) 国際特許分類 C08G 18/38, C09D 175/00, A61L 33/00	A1	(11) 国際公開番号 WO98/46659
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01702	(43) 国際公開日 1998年10月22日(22.10.98)	(74) 代理人 井理士 三枝英二 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北沢TNKビル Osaka, (JP)
(72) 国際出願日 1998年4月13日(13.04.98)	(30) 優先権 特願平9/100446 特願平9/174549 特願平9/34531 1997年4月17日(17.04.97) 1997年6月30日(30.06.97) 1997年12月15日(15.12.97)	(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), 欧州公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東洋紡績株式会社(TOYOBO CO., LTD.)(JP/JP) 〒530-0230 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 有森 英(ARIKORI, Susumu)(JP/JP) 世古敦弘(SEKO, Masahiro)(JP/JP) 横田英之(YOKOTA, Hideyuki)(JP/JP) 岡田典子(MONDEN, Noriko)(JP/JP) 田中昌和(TANAKA, Masakazu)(JP/JP) 〒520-0292 滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内 Shiga, (JP)		
(54) Title: BIOCOMPATIBLE POLYMERS (54) 発明の名称 生体適合性ポリマー		



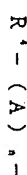
(57) Abstract
Biocompatible polyurethanes or polyurethane ureas having phosphorolcholine structures represented by general formula (1) in the side chain, and antithrombotic medical devices made by using them. R¹ is C₁-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ aryl, C₂-C₂₀ aralkyl or a group of the general formula: R¹ - (A)_n - (wherein A is C₂-C₂₀ oxyalkylene, and (A)_n may be constituted of one kind of oxyalkylene units or of two or more kinds of oxyalkylene units arranged in block or at random; n is an integer of 1 to 30; and R² is C₁-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ aryl or C₂-C₂₀ aralkyl; and R³ and R² are each independently C₁-C₂₀ alkyl, C₂-C₂₀ aryl or C₂-C₂₀ aralkyl.

(57) 要約

本発明は、一般式(1)



〔式中、R¹は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアリール基、又は下記基



(式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はプロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、又は炭素数7～20のアリール基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアリール基であり、それぞれ同じであっても異なってもよい。〕で表されるホスホリルコン構造を側鎖に含む生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレア、及びこのポリウレタン又はポリウレタンウレアを用いる抗血栓性医療用具を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロバキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LT	リトアニア	SN	セネガル
AT	オーストリア	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AU	オーストラリア	GE	ジョージア	LV	ラトヴィア	TD	チャド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GR	ギリシャ	MC	モナコ	TM	トルクメニスタン
BB	バハマ	HR	クロアチア	MD	モルドバ	TR	トルコ
BE	ベルギー	IE	アイルランド	ME	モンテネグロ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	IT	イタリア	ML	マリ	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	JP	日本	MN	モンゴル	US	米国
BS	バハマ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UY	ウルグアイ
BT	ブータン	KG	キルギス	NE	ニジェール	VU	バヌアツ
BZ	ベリーズ	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CA	カナダ	LA	ラオス	NO	ノルウェー		
CC	ココス(キリング)諸島	LC	セント・ルシア	NZ	ニュージーランド		
CD	コンゴ民主共和国	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
CE	セネガル	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		
CF	中央アフリカ			SD	スーダン		
CG	コンゴ共和国			SG	シンガポール		
CH	スイス			SI	スロベニア		
CN	中国						
CO	コロンビア						
CR	コスタリカ						
CU	キューバ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						
DM	ドミニカ						
DO	ドミニカ共和国						
EE	エストニア						

1

明 細 書

生体適合性ポリマー

技術分野

本発明は、生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレシアに関するものであり、特に、生体又は生体成分に直接接触する医療材料として用いた場合に、良好な抗血栓性を示すポリウレタン又はポリウレタンウレシアに関するものである。

背景技術

10 加工性、弾性、可撓性に優れた高分子材料は、近年医療用材料として広く利用されるようになってきており、人工腎臓、人工肺、補助循環装置、人工血管等の人工臓器や、注射器、血液バッグ、心臓カテーテル等のディスプレイ製品として今後益々利用が拡大する事が予想される。これらの医療用材料としては、十分な機械的強度や耐久性に加えて、生体に対する安全性、特に血液と接触した場合、血液が凝固しない性質、すなわち抗血栓性が要求される。

20 従来から行われている医療用材料に抗血栓性を付与する手段は、(1)材料表面にヘパリン等の抗血栓活性を有するムコ多糖類やウロキナーゼ等の線溶活性因子を固定させる方法、(2)材料表面を修飾して陰電荷や親水

2

性などを付与する方法、及び(3)材料表面を不活性化する方法の3通りに大別される。このうち、(1)の方法の中でヘパリンを利用する場合(以下、表面ヘパリン化法と略する)は、さらに、(A)ポリマーとヘパリンのブレンド法、(B)有機溶媒に可溶化したヘパリンの有機溶液で材料表面を被覆する方法、(C)材料中のカチオン性基にヘパリンをイオン結合させる方法、及び(D)材料とヘパリンを共有結合させる方法に細分類される。

10 (1)の方法では、導入初期段階には表面上のヘパリンやウロキナーゼによって抗血栓性、又は生成した血栓の溶解性能が発揮されるが、長期の使用によってそれらの抗血栓性剤が溶出し、一般的に性能が低下する傾向にある。すなわち、(A)、(B)及び(C)の方法では、通常、生理活性条件下での長期使用によってヘパリン類が脱離し易く、長期間生体内に埋込して用いる医療用材料としては十分な性能が得られにくい。(D)で得られる材料は、ヘパリンが共有結合されているために脱離しにくいという利点があるが、従来の結合方法では往々にして、ヘパリン構成成分であるD-グルコースやD-グルコン酸にコンホーメーション変化を与えてしまい、抗凝血効果を低下させてしまうという欠点がある。

また、(C)及び(D)の方法では、ヘパリンの固定化に利用できる官能基を含む材料を選択するか、あるいは新たに導入する必要がある。このため、材料の選択の幅が狭められたり、官能基の導入によって材料の機械的強度が低下する可能性がある。さらに、操作の煩雑化によって、医療用材料を得る工程数が増加するという問題もある。

一方、前記の方法(2)及び(3)において材料に抗血栓性を付与する方法としては、生体適合性を有する官能基を導入する方法がある。上述した様に、ヘパリン等の抗凝血活性を有するムコ多糖類やウロキナーゼ等の線溶活性因子を固定化した材料ではそれらの物質が溶出し、てしまうと抗血栓性は低下し、長期間の性能維持は困難である。これに対し、生体適合性を有する官能基を導入した材料は生体と接触後も抗血栓性を長期間にわたって維持することができる。

近年、生体適合性の官能基として活発に研究されているものの1つにホスホリルコリン構造がある。このホスホリルコリン構造は生体膜を形成しているリン脂質、つまり、ホスファチジルコリンと類似構造である。このため、ホスホリルコリン構造を分子内に有する高分子材料は、生体との親和性が高く、抗血栓性材料として有用で

ある。

例えば、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを含む重合体は、細胞膜外壁の構成成分の1つであるホスファチジルコリンと類似の構造を有し、生体由来のリン脂質を積極的に吸着させることによって生体膜類似表面を形成し、優れた血液適合性が得られることが報告されている(例えば、特開昭54-63025号公報、特開昭63-96200号公報など)。また、ポリウレタンの主鎖にホスホリルコリン基を導入することにより同様に優れた血液適合性が得られることが報告されている(特開昭62-500726号公報、特開平08-134085号公報、特開平08-25954号公報、WO86/02933)。しかしながら、これらの材料は、医療用材料として十分満足できる抗血栓性を発揮するに至っていない。

発明の開示

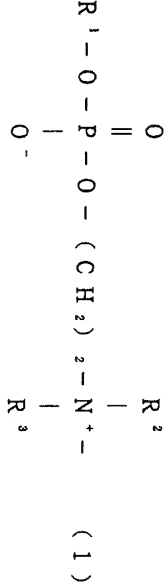
本発明の主な目的は、優れた生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレアを提供することである。本発明の他の目的は、長期使用した場合にも安定して優れた抗血栓性を発揮することが可能な抗血栓性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレアを提供することである。

本発明の更に他の目的は、優れた抗血栓性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレアを用いた医療用材料を提供することである。

本発明者は、前記課題に鑑み鋭意検討した結果、特定のホスホリルコリン基を側鎖に有する特定構造のポリウレタン又はポリウレタンウレアが上記目的を達成し得るものであることを見出した。更に、本発明者は、第四級アソモニウム基を有するジオール成分を用いて、上記特定構造のポリウレタン又はポリウレタンウレアの一部に第四級アソモニウム基を導入し、このアソモニウムカチオンとムコ多糖類のアニオンとの静電的相互作用を介してポリウレタン又はポリウレタンウレアにムコ多糖類を導入する場合には、特に、生体成分との接触初期において抗血栓性をより向上させることができ、接触初期から長期接触後に至るまで優れた抗血栓性能を安定して発揮することが可能となることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下に示す生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレア、抗血栓性コーティング剤、抗血栓性医療用具用材料、及び抗血栓性医療用具を提供するものである。

1. 一般式 (1)



[式中、R'は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基



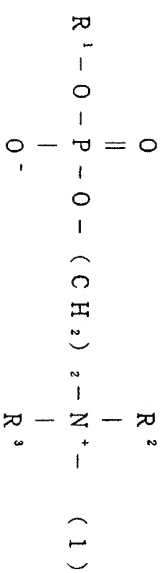
(式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はプロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R'は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであっても異なってもよい。]で表されるホスホリルコリン構造を側鎖に含む生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレア。

2. ポリマー1. 0gに対して、一般式(1)で表され

7

るホスホリルコリン構造に由来するリンを 0. 03 ～ 3. 00 ミリモル含む上記項 1 に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア。

5 3. (A) (i) 下記一般式 (1)



10 [式中、R¹は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基、炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基、又は下記基

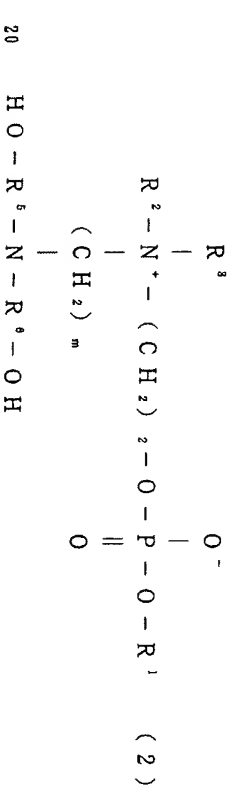


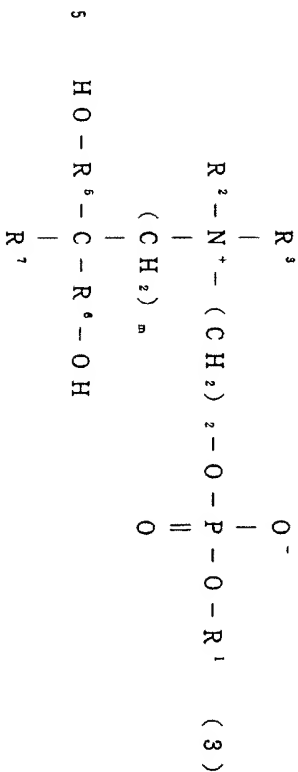
15 (式中、Aは炭素数 2 ～ 10 のオキシアルキルン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はプロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基であり、それぞれ同じであって
20 も異なってもよい。]で表されるホスホリルコリン

8

構造を含むジオール 0. 1 ～ 50 モル%、
(ii) ポリマージオール 1 ～ 40 モル%、
(iii) 鎖伸長剤 1 ～ 90 モル%、並びに
(iv) その他の活性水素含有化合物 30 モル%以下
5 を含む、(i) ～ (iv) の成分の合計量が 100 モル%である活性水素含有化合物と、
(B) ジイソシアネート化合物
とを反応させて得られる上記項 1 に記載の生体適合性を
有するポリウレタン又はポリウレタンポリウレア。

10 4. 一般式 (1) で表されるホスホリルコリン構造を含むジオールが、下記式 (2) 及び (3) で表される化合物から選ばれた少なくとも一種である上記項 3 に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア:





〔上記式(2)及び(3)において、R¹は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基



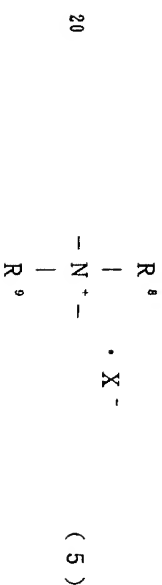
(式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はブロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであっても異なってもよい。R⁵及びR⁶は炭素数2～10のアラルキレン基であり、R⁵とR⁶はそれぞれ同じであっても異

なってもよい。mは1～10の整数である。また、式(3)におけるR⁷は、水素原子、炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。〕。

5. 下記一般式(4)

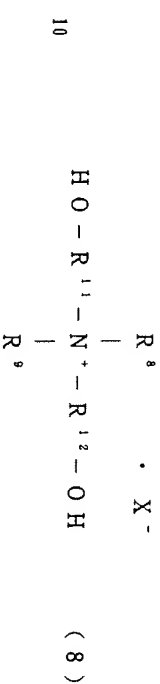
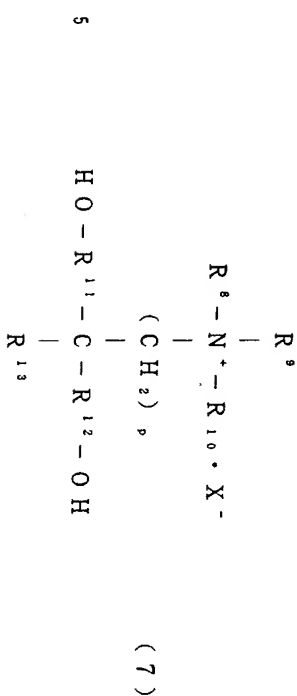
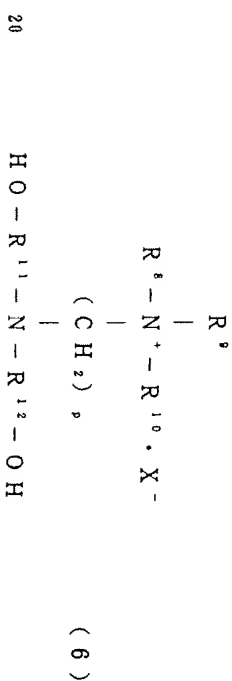


(式中、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、R⁸、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。Xはアニオン性基又はアニオン性化合物である。)で表される第4級アンモニウム基を側鎖に含むか、又は下記一般式(5)



(式中、 R^6 及び R^8 は、炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、 R^2 及び R^8 はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、 R^6 及び R^8 のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。 X はアニオン性基又はアニオン性化合物である。)で表される第4級アミノウム基を主鎖に含む上記項1に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア。

6. (iv) その他の活性水素含有化合物の一部又は全部として、下記式(6)～(8)で表される第4級アミノウム基を含むジオールの少なくとも一種を用い、これらのジオールの使用量が、活性水素含有化合物の全量を100モル%とした場合に、0.1モル%以上である上記項3に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア:



[式(6)～(8)において、 R^6 、 R^8 及び R^{10} は、炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、又は炭素数7～20のアラルキル基であり、 R^6 、 R^8 及び R^{10} はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、 R^6 、 R^8 及び R^{10} のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。 X はアニオン性基又はアニオン性化合物である。 R^{11} 及び R^{12} は炭素数2～10のアلكレン基であり、 R^{11} と R^{12} はそれぞれ同じであっても異なってもよく、 R^{13} は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20の

13

アラルキル基であり、 p は2～10の整数である。]。

7. 重量平均分子量が3, 000～8, 000, 000である上記項1～6のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンレア。

8. アソモニウム基の少なくとも一部がムコ多糖類とイオン複合体を形成している上記項5又は6に記載のポリウレタン又はポリウレタンレア。

9. ムコ多糖類がヘパリンである上記項8に記載のポリウレタン又はポリウレタンレア。

10. 上記項1～9のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンレアを有機溶媒中に含む抗血栓性コーティング剤。

11. 上記項1～9のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンレアを有効成分とする抗血栓性医療用具用材料。

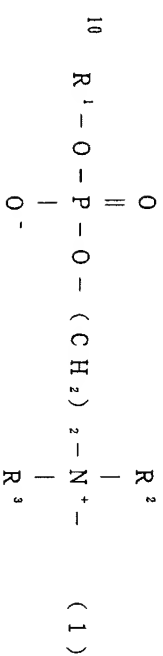
12. 上記項10に記載の抗血栓性コーティング剤によ

14

るコーティング層を有する抗血栓性医療用具。

13. 上記項11に記載の抗血栓性医療用具用材料を用いて形成された抗血栓性医療用具。

本発明のポリウレタン又はポリウレタンレア（以下、ポリウレタンとポリウレタンレアを総称して「ポリウレタン類」ということがある）は、下記式（1）



〔式中、 R^1 は、炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基



（式中、 A は炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はブロックでもランダムでもよい。また、 n は1から30の整数である。 R^4 は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。）である。また、 R^2 及び R^3 は炭素数1～20

15

のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基であり、それぞれ同じであっても異なってもよい。」で表されるホスホリルコリン構造を側鎖に含むものである。

5 この様な構造を有する本発明のポリウレタン類は、生体膜を形成するホスファジルコリン類似構造を持つホスホリルコリンが側鎖に導入されていることにより、主鎖に導入された場合と比較して生体適合性が向上し、非常に優れた抗血栓性を発揮できる。これは、一般に高分子の主鎖は絡み合っているため、性能を発揮する官能基が主鎖にあるとその性能は十分に発揮しにくいのに対して、側鎖に性能発揮部位を有していると官能基の運動が高分子主鎖に抑制されず運動性が向上し、十分に性能発揮できることによるものと考えられる。したがって、本

10 発明のポリウレタン類が、生体適合性が良好で非常に優れた抗血栓性を発揮できるのは、ホスホリルコリンが側鎖に導入されているため、ホスホリルコリンの運動性が向上し、そのため、生体膜類似構造の効果が大きく現れるためと考えられる。

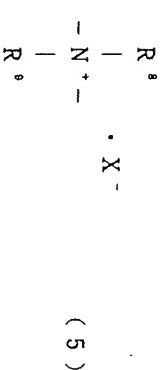
20 更に、本発明のポリウレタン類は、上記一般式 (1) で表されるホスホリルコリン構造を側鎖に含むことに加えて、下記一般式 (4)

16



5 (式中、 R° 、 R° 及び $R^{1^{\circ}}$ は、炭素数 1 ～ 20 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基であり、 R° 、 R° 及び $R^{1^{\circ}}$ はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、 R° 、 R° 及び $R^{1^{\circ}}$ のうちいずれか 1 つが水素原子であってもよい。 X はアニオン性基又はアニオン性化合物である。) で表される第 4 級アンモニウム基を側鎖に含むか、又は下記

10 一般式 (5)



15 (式中、 R° 及び R° は、炭素数 1 ～ 20 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 20 のアラルキル基であり、 R° 及び R° はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、 R° 及び R° のうちいずれか 1 つが水素原子であってもよい。 X はアニオン性基又はアニオン性化合物である。) で表される第 4 級アンモ

20

ニウム基を主鎖に含む場合には、このアソモニウムカチオンとムコ多糖類のアニオンとの静電的相互作用により、ポリウレタン類に抗血栓活性を有するムコ多糖類を導入できる。その結果、このポリウレタン類を表面部分に用いた材料では、生体又は生体成分との接触の初期段階では、抗血栓性を有するムコ多糖類が有効に作用して抗血栓性をより向上させることができ、その後、長期間使用した場合に、万ムコ多糖類が材料から溶出した場合であっても、ホスホリルコリン構造部分が有効に作用して、良好な抗血栓性を維持でき、生体成分との接触初期から長期間接触後に至るまで、安定して良好な抗血栓性を発揮できる。上記式(4)で表される第4級アソモニウム基と上記式(5)で表される第4級アソモニウム基は、分子中にいずれか一方だけが存在してもよく、或いは両方が同時に存在してもよい。

尚、本明細書において、炭素数1～20のアルキル基とは、直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基、又はシクロアルキル基であり、具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル等を挙げることができる。また、炭素数6～12のアリール基とは、置換基として、メチル、エチル、ブチル、メトキシ、エトキ

シ等を1～3個有することのある置換又は未置換のフェニル基又はナフチル基であり、具体例としては、フェニル、トリル、キシリル等を挙げることもできる。炭素数7～20のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、フェニルブチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル等を例示できる。炭素数2～10のアルキレン基とは、直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基であり、具体例としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、イソプロピレン、2-メチルヘキサメチレン等を例示できる。

本発明ポリウレタン類は、活性水素含有化合物と、ジソシアネート化合物とを反応させることによって得ることができる。

以下に、本発明ポリウレタン類を製造するために用いる単量体成分について説明する。

活性水素含有化合物

活性水素含有化合物としては、一般式(1)で表されるホスホリルコリン構造を含むジオールを用いれば良く、必要に応じて、その他に、活性水素含有化合物として、ジオール及び/又ジアミンを用いることができる。これらの活性水素含有化合物については、特に限定的ではな

19

く、イソシアネートに対して反応性を有する活性水素を含有する化合物を適宜選択して用いればよいが、生体適合性に加えて、機械的強度や耐久性の良好なポリウレタン類を得るためには、下記(i)～(iv)の活性水素含有化合物を組み合わせて用いることが好ましい。

(i) 下記一般式(1)



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記に同じ〕で表されるホスホリルコリン構造を含むジオール、

(ii) ポリマージオール、

(iii) 鎖伸長剤、及び

(iv) 必要に応じて、その他の活性水素含有化合物。

以下に、これらの各成分について説明する。

(i) ホスホリルコリン構造部分を含むジオール

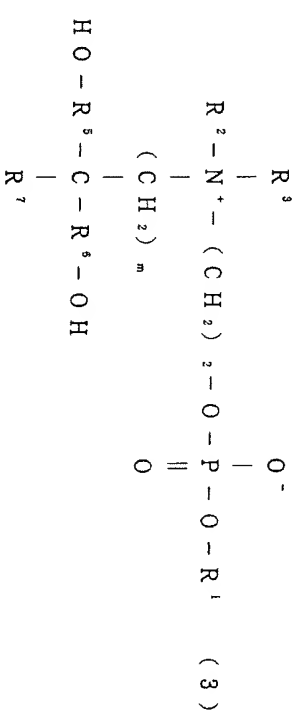
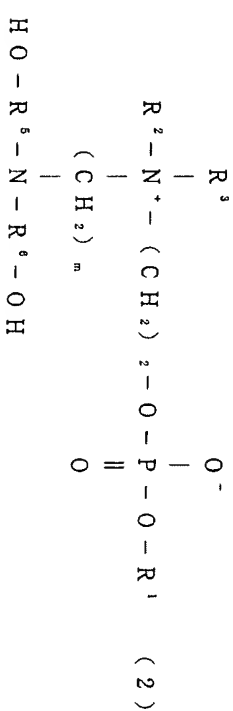
上記した活性水素含有化合物の中で、(i)一般式

(1)で表されるホスホリルコリン構造を含むジオールとしては、一般式(1)で表されるホスホリルコリン構造部分を含むものであれば特に限定はないが、一般式

(1)の窒素原子に、基： $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は、1～

20

10の整数である。)が結合したジオールが好ましく、その例としては、下記一般式(2)及び(3)で表される化合物を挙げることができる。



一般式(2)及び(3)において、 R^1 は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基



(Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はブロックでもランダムでもよい。オキシアルキレン基の具体例としては、オキシエチレン、オキシプロピレン、オキシブチレン、オキシペンタメチレン、オキシヘキサメチレン基等を挙げることができる。また、nは1から30の整数であり、好ましくは3～15、より好ましくは3～10である。R⁴は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであっても異なってもよい。R⁵及びR⁶は炭素数2～10のアルキレン基であり、R⁵とR⁶はそれぞれ同じであっても異なってもよい。mは1～10の整数であり、好ましくは1～7の整数である。また、式(3)におけるR⁷は、水素原子、炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。

上記一般式(2)及び(3)で表される化合物の内で好ましい化合物を例示すると、以下の通りである。

一般式(2)において、R²=R³=メチル、R⁵=R⁶=-CH₂-CH(CH₃)-、m=3であるとき、R¹=メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチルなどの化合物。

一般式(2)においてR²=R³=メチル、R⁵=R⁶=-CH₂-CH(CH₃)-、m=3、R¹=R⁴-(A)_nで表わされるとき、R⁴=メチル、エチレン、プロピル、ブチル、オクチル、ラウリル、セチル、又はオレイル、Aは、オキシエチレン(n=3～20)、オキシプロピレン(nは例えば、3～20)、オキシヘキサメチレン(nは例えば、3～20)、オキシエチレン-オキシプロピル共重合体(nは例えば3～20)等の化合物。

一般式(3)において、R²=R³=R⁷=メチル、R⁵=R⁶=メチレン、m=1であるとき、R¹=メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチル等の化合物。

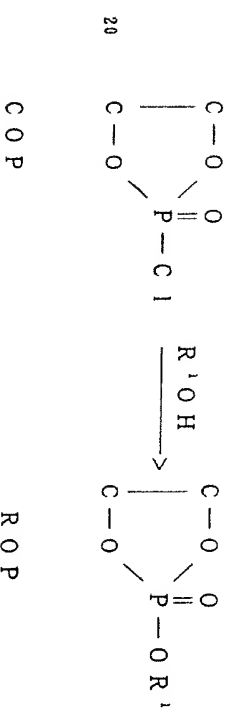
一般式(3)において、R²=R³=R⁷=メチル、R⁵=R⁶=メチレン、m=1、R¹=R⁴-(A)_nで表わされるとき、R⁴=メチル、エチレン、プロピル、ブチル、オクチル、ラウリル、セチル、又はオレイル、Aは、オ

23

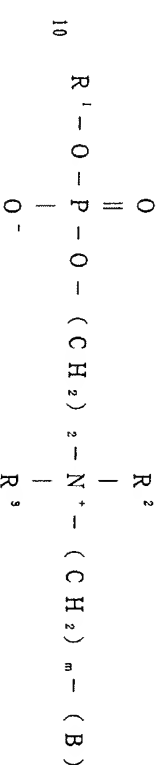
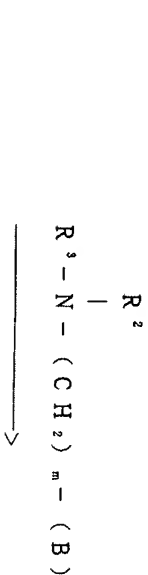
キシエチレン（ $n = 3 \sim 20$ ）、オキシプロピレン（ n は例えば、 $3 \sim 20$ ）、オキシブチレン（ n は例えば、 $3 \sim 20$ ）、オキシヘキサメチレン（ n は例えば、 $3 \sim 20$ ）、オキシエチレン-オキシプロピレン共重合体（ n は例えば $3 \sim 20$ ）等の化合物。

上記一般式（2）及び（3）の化合物の中で、 R^1 が基 R^{1-} （A）であるものは、側鎖末端に親水性基であるポリオキシアルキレン基が存在することによって、材料の親水性が向上し、より生体適合性に優れたものとなる。そして、このような親水性基の存在による効果が、ホスホリルコリンが側鎖に存在することによってホスホリルコリンの運動性が向上することと相乗的に作用して、血液凝固因子活性抑制および血小板粘着抑制効果がより有効に発揮される。

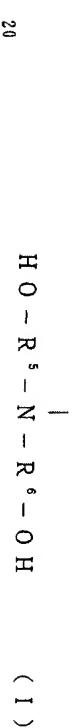
上記した一般式（2）及び（3）の化合物は、例えば、下記の反応工程式に従って製造することができる。



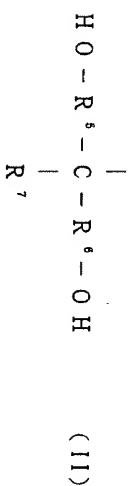
24



上記反応工程式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び m は前記に同じであり、基（B）は下記基（I）又は（II）である。



25



5 式(1)及び(11)において、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、前記に同じである。

上記反応工程式に従った方法によれば、まず、公知化合物である2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(COP)を出発原料として、Makromol.

10 Chem., Rapid. Commun., 3, 457(1982)に記載された方法に従って、COPを溶解したテトラヒドロフラン(THF)を、 R^1OH 及びトリエチルアミンのTHF溶液に窒素気流中で、 $-30 \sim -10^\circ\text{C}$ 程度の低温下でゆっくり滴下し、滴下後、窒素気流下で -10°C 以下で3~5時間程度反応を行う。反応後、沈殿物(トリエチルアミン塩酸塩)を濾別し、濾液を減圧下留去し、残渣を減圧乾燥して、2-R-ロキシ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(2-R-yloxy-2-oxo-1,3,2-dioxaphosholan; ROP)を得る。

20 次いで、J. Macromol. Sci.,-Pure Appl. Chem., A32, 1235(1995)の方法に準じて、得られたROPと3級アミン含有ジオールを等モルずつ乾燥アセトニトリルに溶解さ

26

せ、密閉反応器中で、 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ 程度で12~72時間程度反応を行う。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシクロヘキサンの数回洗浄することによって、目的とする一般式(2)及び(3)で表される化合物を得ることができる。

(ii) ポリマージオール

ポリマージオールとしては、ポリオキシアルキレングリコール、ポリカーボネートジオール、ポリエステルジオール、ポリブタジエンジオール、ポリイソブレンジオール、水添ポリイソブレンジオール等を用いることができる。これらの内で、ポリオキシアルキレングリコール、とは、エチレン、テトラメチレン、ヘキサメチレン等の炭素数2~8、好ましくは2~6程度の直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基がエーテル結合で結合したポリオキシアルキレンの両末端に水酸基が結合したものである。

15 本発明では、ポリマージオールとしては、モノマーの繰り返し単位数が4~200程度のもを用いることが好ましく、モノマーの繰り返し単位数が10~150程度のものを用いることがより好ましい。この様なポリマージオールを用いることによって、得られるポリウレタン類に適度な柔軟性を付与することができる。

(iii) 鎖伸長剤

鎖伸長剤としては、アルキレンジオール及びアルキレンジアミンから選ばれた少なくとも一種を用いればよい。

アルキレンジオールとしては、炭素数 2 ～ 8 程度、好ましくは 2 ～ 6 程度の直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基の両末端に水酸基を有するアルキレンジオールを用いることが好ましい。本発明での使用に適するアルキレンジオールの具体例としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、1, 6-ヘキサジオール、ネオペンチルグリコールなどのアルキレングリコール等を挙げることができる。

アルキレンジアミンとしては、エチレンジアミン、プロピレンジアミン、ブチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等の直鎖状アルキレンジアミン、1, 2-ジアミノプロパン、1, 3-ジアミノペンタン等の分枝状アルキレンジアミン、1, 2-シクロヘキサレンジアミン、1, 3-シクロヘキサレンジアミン、1, 4-シクロヘキサレンジアミン等の環状アルキレンジアミン等を用いることができる。

鎖伸長剤としては、上記したアルキレンジオール及びアルキレンジアミンから選ばれた成分を一種単独又は二種以上混合して用いることができる。鎖伸長剤を用いることによって、得られるポリウレタン類に適度な硬度を

付与することができる。

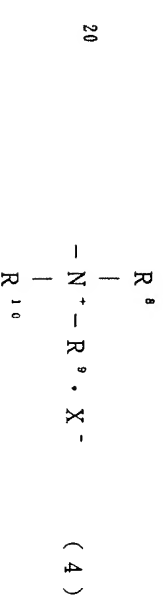
(iv) その他の活性水素含有化合物

本発明では、その他の活性水素含有化合物として、上記した (i) ～ (iii) 以外のジオール及び／又はジアミンを用いることができる。

その他の活性水素含有化合物については、特に限定はなく、所望する特性に応じて、適当なジオール及び／又はジアミンを選択して用いればよく、一種単独又は二種以上混合して用いることも可能である。

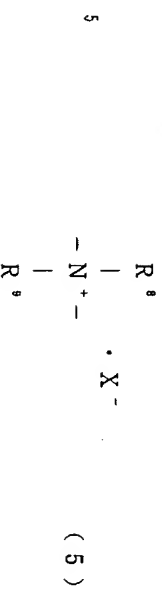
また、上記ホスホリルコリン構造以外の官能基を含むジオール及び／又はジアミンを用いても良い。他の官能基の例を挙げれば、材料に親水性を付与するための水酸基、材料に陰電荷を与えるためのカルボキシル基、スルホン酸基、材料の光による反応性を向上させるためのジアゾ基、アジド基などがある。これらの官能基を含むジオール及びジアミンについては、公知の化合物から、適宜選択して用いることができる。

また、下記一般式 (4)

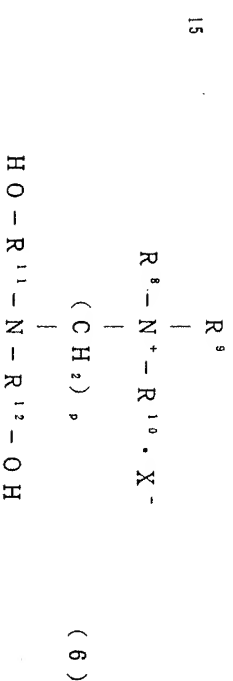


29

(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及びXは前記に同じ)で表される第4級アミノニウム基を側鎖に含むか、又は下記一般式(5)

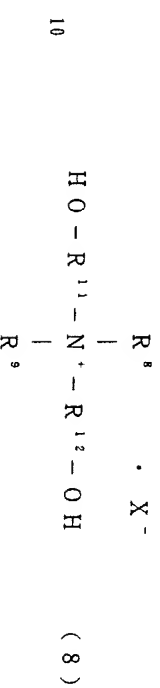
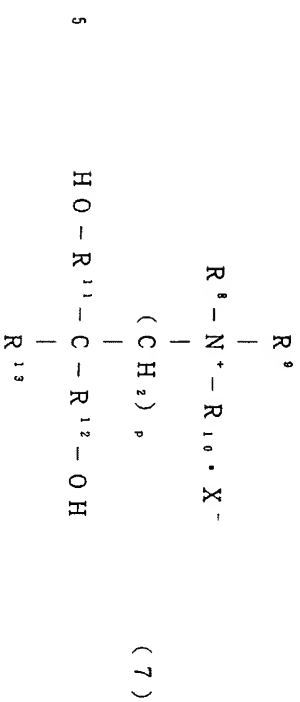


(式中、 R^8 、 R^9 及びXは前記に同じ)で表される第4級アミノニウム基を主鎖に含むポリウレタン類を製造する場合には、その他の活性水素含有化合物として、例えば、下記式(6)～(8)で表される第4級アミノニウム基を含むジオールを、単独又は二種以上混合して用いればよい。



20

30



上記式(6)～(8)において、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は前記に同じである。また、 R^{11} 及び R^{12} は炭素数2～10のアルキレン基であり、 R^{11} と R^{12} はそれぞれ同じであっても異なってもよい。 R^{13} は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、pは2～10の整数である。

20

Xは、いかなるアニオン性基又はアニオン性化合物でもよく、特に限定はないが、好ましいものとしては、塩素イオン等のハロゲンイオン、パラトルエンスルホン酸

アニオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオン、過塩素酸イオン等を例示できる。

これらの第4級アソモニウム基を含むジオールは、例えば、有機溶媒中に対応する3級アミンを溶解又は分散させ、これに4級化剤を添加し、その後溶媒を留去し、不純物を有機溶媒で洗浄して除去し、得られた4級アソモニウムジオールを再結晶等の方法で精製することにより得ることができる。

上記式(6)～(8)で表される第4級アソモニウム基を含むジオールの内で、好ましい化合物の具体例を挙げると下記の通りである。

一般式(6)において $R^8 = R^9 = \text{メチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = -CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $p = 3$ である時、 $R^{10} = \text{水素原子}$ 、 メチル 、 エチル 、 プロピル 、 イソプロピル 、 ブチル 、 tert-ブチル 、 ヘキシル 、 シクロヘキシル 、 オクチル 、 ラウリル 、 ミリスチル 、 セチル 又はステアリルであり、 X^- は、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

一般式(6)において $R^8 = R^9 = \text{エチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = -CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $p = 3$ である時、 $R^{10} =$

水素原子、 メチル 、 エチル 、 プロピル 、 イソプロピル 、 ブチル 、 tert-ブチル 、 ヘキシル 、 シクロヘキシル 、 オクチル 、 ラウリル 、 ミリスチル 、 セチル 又はステアリルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

一般式(7)において $R^8 = R^9 = R^{13} = \text{メチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = \text{メチレン}$ 、 $p = 1$ である時、 $R^{10} = \text{水素原子}$ 、 メチル 、 エチル 、 プロピル 、 イソプロピル 、 ブチル 、 tert-ブチル 、 ヘキシル 、 シクロヘキシル 、 オクチル 、 ラウリル 、 ミリスチル 、 セチル 又はステアリルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

一般式(7)において $R^8 = R^9 = R^{13} = \text{エチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = \text{メチレン}$ 、 $p = 1$ である時、 $R^{10} = \text{水素原子}$ 、 メチル 、 エチル 、 プロピル 、 イソプロピル 、 ブチル 、 tert-ブチル 、 ヘキシル 、 シクロヘキシル 、 オクチル 、 ラウリル 、 ミリスチル 、 セチル 又はステアリルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸

イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

- 一般式(7)において $R^a = R^b = \text{エチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = \text{メチレン}$ 、 $R^{13} = \text{水素原子}$ 、 $p = 1$ である時、 $R^{10} = \text{水素原子}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチル、ラウリル、ミリスチル、セチル又はステアシルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

- 一般式(8)において $R^a = \text{メチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = \text{エチレン}$ である時、 $R^b = \text{水素原子}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチル、ラウリル、ミリスチル、セチル又はステアシルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

- 一般式(8)において $R^a = \text{エチル}$ 、 $R^{11} = R^{12} = \text{エチレン}$ である時、 $R^b = \text{水素原子}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチル、ラウリル、ミリスチル、セチ

ル又はステアシルであり、 X^- はフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、パラトルエンスルホン酸イオン、過塩素酸イオン、酢酸イオン、トリフロロ酢酸イオンなどの化合物。

- これらの化合物は単独で使用してもよく、2種以上混合して使用しても良い。

(iv) 活性水素含有化合物の使用割合

- 活性水素含有化合物における各成分の使用割合は、特に限定的ではないが、活性水素含有化合物の全量を100モル%とした場合に、(i)一般式(1)で表されるホスホリルコリン構造を含むジオール0.1～50モル%、(ii)ポリマージオール1～40モル%、(iii)鎖伸長剤1～90モル%、及び(iv)その他の活性水素含有化合物30モル%以下、とすることが好ましい。このような配合割合で用いることによって、優れた生体適合性を有するとともに、機械的強度や耐久性の良好なポリウレタン類を得ることができる。

- また、ムコ多糖類とのイオン複合体を形成することを目的として、ポリウレタン類に、上記一般式(4)又は(5)で表される第4級アンモニウム基を導入する場合には、上記一般式(6)～(8)で表される第4級アンモニウム基を含むジオールの少なくとも一種の使用量は、

活性水素含有化合物の全量を100モル%とした場合に、
0. 1モル%以上とすることが好ましい。これらの第4級アソモニウム基を含むジオールは、上記(iv)のその他の活性水素含有化合物の一部又は全部として用いられるものであり、使用量の上限は、30モル%以下とすることが好ましい。第4級アソモニウム基を含むジオール以外に、(iv)のその他の活性水素含有化合物を用いる場合には、第4級アソモニウム基を含むジオールを含めたその他の活性水素含有化合物(iv)の合計量が30モル%以下とすることが好ましい。

ジイソシアネート化合物

ジイソシアネート化合物としては、特に限定はなく、従来ポリウレタンの製造に用いられるジイソシアネート、及び今後開発されるであろうジイソシアネートの全てが利用可能であり、所望の特性に応じて適宜選択して用いられたい。ジイソシアネート化合物の具体例としては、エチレンジイソシアネート、トリメチレンジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネート、ペンタメチレンジイソシアネート、オクタメチレンジイソシアネート、ウンデカメチレンジイソシアネート、ドデカメチレンジイソシアネート、シクロペンチレン-1, 3-ジイソシアネート、シクロヘキサレン-1, 4-ジイソシアネート、

4, 4'-メチレンジス(シクロヘキシルイソシアネート)、イソホロンジイソシアネートなどの脂肪族ジイソシアネート類、2, 4-トリレンジイソシアネート、2, 6-トリレンジイソシアネート、2, 4-トリレンジイソシアネートと2, 6-トリレンジイソシアネートとの混合物、キシリレン-1, 4-ジイソシアネート、4, 4'-ジフェニルプロパンジイソシアネート、4-イソシアネートベンシルイソシアネート、m-フェニレンジイソシアネート、p-フェニレンジイソシアネート、ナフタレン-1, 4-ジイソシアネート、ナフタレン-1, 5-ジイソシアネート等の芳香族ジイソシアネート類を挙げるができる。

ポリウレタン又はポリウレタンウレア

15 本発明のポリウレタン又はポリウレタンウレア(ポリウレタン類)の製造法は特に制限されず、常法に従って、有機溶媒中で上記した活性水素含有化合物とジイソシアネート化合物とを反応させればよい。有機溶媒としては、例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、
20 N-メチルピロリドン(NMP)、N-メチルホルムアミド(NMF)、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N、N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、テ

トラヒドロフラン（THF）、トルエン、ジオキサソナ
ドを用いることができ、これらの有機溶媒は混合して用
いてもよい。活性水素含有化合物とジイソシアネート化
合物の反応割合は、通常、ジイソシアネート化合物 1 当
量に対して、活性水素含有化合物を 0.7～1.5 当量
程度とすればよく、0.8～1.2 当量程度とすること
が好ましい。

具体的な反応条件については、使用するジイソシアネ
ートやジオールの構造により異なるが、例えば、窒素雰
囲気下 20～150℃程度で 1～50 時間程度攪拌しな
がら反応させ、この反応物を再沈殿法等により精製を行
う方法を例示できる。

また、一般式（2）及び（3）で表されるホスホリル
コリン構造部分を含むジオール、ポリマージオール、ア
ルキレンジオール等のジオール成分とジイソシアネート
化合物とを、上記した方法と同様にして反応させること
により末端にイソシアネート基を有するプレポリマーを
得、このプレポリマーを HMPA、NMP、DMF、D
MF、DMAc、THF 等の有機溶媒に溶解した後冷却
し、アルキレンジアミンを添加して鎖延長することによ
ってポリウレタンウレアを得る方法等によって製造する
こともできる。

ポリウレタン類の重合時には、重合を効率的に進行で
きるように、ジブチラウリル酸錫、テトラブトキシ
チタン等の重合触媒を添加しても良い。重合触媒の添加
量は、通常、反応溶液全体を基準として、10～100
ppm 程度とすればよい。

本発明のポリウレタン類は、重量平均分子量が 3,000～8,000、000 程度であり、好ましくは、5,000～5,000、000 程度である。本明細書中に記載した分子量は、ゲルパーミネーションクロマトグラフィー（GPC）を用いて測定した値であり、測定に用いるゲルカラムは、Shodex AD-803/S、AD-804/S、AD-806/S、KD-802の 4 本を直列に連結したものであり、移動相としては 0.1% 臭化リチウムを溶解した DMF を用い、検量線をポリスチレンで引き、50℃で測定することによって分子量を求めた。

また、本発明のポリウレタン類は、ポリマー 1.0g に対して、一般式（1）で表されるホスホリルコリン構造部分に由来するリンの含有ミリモル数（以下このことを meq/g と略記する）が、0.03～3.00 meq/g 程度であることが好ましく、0.06～2.80 meq/g 程度であることがより好ましい。

上記した本発明のポリウレタン類は、生体膜を形成するホスファチジルコリン類似構造を持つホスホリルコリンが側鎖に導入されていることにより、主鎖に導入された場合と比較して非常に優れた抗血栓性を有する。また、側鎖末端に親水性基であるポリオキシアルキレン基を導入した場合には、側鎖末端にアルキル基を導入した場合より効果的に抗血栓性を発揮できる。

ムコ多糖類との複合体

本発明のポリウレタン類の中で、分子内に上記一般式（４）又は（５）で表される第４級アンモニウム基を有するものは、抗凝血作用を有するムコ多糖類と静電的相互作用によって複合体を形成することができる。

本発明において、ムコ多糖類としてはヘパリン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸等、これらのリチウム、ナトリウム、カリウム塩等の金属塩等が挙げられるが、中でもヘパリン又はヘパリン金属塩は優れた抗血栓性を有しており特に好ましい。

上記一般式（４）又は（５）で表される第４級アンモニウム基を含むポリウレタン類と、ムコ多糖類との複合体を得る方法については、特に限定されないが、例えば、ムコ多糖類の水溶液又は弱酸性緩衝溶液（ $\text{pH} 3 \sim 6$ 程

度）に、本発明のポリウレタン類を $20 \sim 100^\circ\text{C}$ 程度で $1 \sim 24$ 時間程度浸漬することによって、目的とする複合体とすることができる。この複合体の形成は、通常、本発明のポリウレタン類を用いて目的とする成形体を成形するか、或いは、コーティングを行った後に行うことが好ましい。本発明のポリウレタン類を他のポリマーと混合して用いる場合には、混合した状態で上記した浸漬処理を行なうことができる。

複合体を製造する際に使用される緩衝液の溶質としては、 $2 - (N - \text{モルホリノ}) \text{エタンスルホン酸}$ 、 $\text{ピペラジン}-1, 4 - \text{ビス} (2 - \text{エタンスルホン酸})$ 、 $N - (2 - \text{アセトアミド}-2 - \text{アミノエタンスルホン酸}$ 、 $N - \text{ビス} (2 - \text{ヒドロキシエチル}) - 2 - \text{アミノエタンスルホン酸}$ 、 $3 - (N - \text{モルホリノ}) \text{プロパンスルホン酸}$ 、 $3 - (N - \text{モルホリノ}) - 2 - \text{ヒドロキシプロパンスルホン酸}$ 、 $2 - [4 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) - 1 - \text{ピペラジニル}] \text{エタンスルホン酸}$ 等が好ましく、特に好ましくは、 $2 - (N - \text{モルホリノ}) \text{エタンスルホン酸}$ （以下MESと略記する）、 $\text{ピペラジン}-1, 4 - \text{ビス} (2 - \text{エタンスルホン酸})$ （以下PIPEsと略記する）、 $3 - (N - \text{モルホリノ}) \text{プロパンスルホン酸}$ （以下MOPSと略記する）等であるが、その他の溶質を用いても

よい。また、これらの緩衝液を、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアルデヒド、N、N-ジメチルアセトアミド等の水と混合できる有機溶媒と混合して用いてもよい。

このようにして、ホスホリルコリン構造部分を側鎖に有するポリウレタン類とムコ多糖類とを複合化した場合には、特に、生体成分との接触初期においてムコ多糖類の働きによって、抗血栓性をより向上させることができる。また生体成分との接触が長期間となった場合にも、血液適合性に優れたホスホリルコリンの効果によって良好な抗血栓性が維持できる。すなわち、生体成分との接触初期から長期間接触後に至るまで、安定して良好な抗血栓性を発揮する材料が得られる。

15 抗血栓性材料

本発明のポリウレタン類は、優れた生体適合性を有し、長期間に亘って抗血栓性能を安定して発揮することができる。特に、血液適合性が要求される各種の医療用器具、機器類等の医療用具の素材、又はこれらの医療用具に対するコーティング剤等として有効に用いることができる。本発明のポリウレタン類をこの様な目的で用いることによって、血液適合性を有し、優れた抗血栓性能を安定し

て発揮できる医療用器具、機器類等を得ることができる。

本発明のポリウレタン類をコーティング剤又は素材として使用することができる、血液適合性が要求される各種の医療用器具、機器類等の医療用具の具体例としては、血液透析膜、血漿分離膜、血液中老廃物の吸着材、人工肺用の膜素材（血液と酸素の隔壁）や人工心肺におけるシート肺のシート材料、大動脈バルーン、血液バッグ、カテーテル、カニニューレ、シャント、血液回路やステント等を挙げることができる。

10 本発明のポリウレタン類をコーティング剤として用いる場合には、通常、本発明のポリウレタン類を、THF、HMPA、NMP、DMF、DMAc、THF-メタノール混合溶液、THF-エタノール混合溶液、THF-プロパノール混合溶液等の有機溶剤に溶解し、塗布法、スプレー法、ディップ法等の適当な方法で、処

15 理対象物に塗布すればよい。コーティング剤には、本発明のポリウレタン類の他に、必要に応じて、血液適合性が要求される各種の医療用具の材料として従来から使用されているポリマー材料、例えば、ポリエーテルラタン、ポリウレタン、ポリウレタンウレア、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン等を配合しても良い。コーティング剤中の本発明のポリウレ

タン類の濃度については、特に限定されるものではなく、使用するポリウレタン類の種類に応じて、有機溶媒中に可溶な範囲で適宜決めればよい。本発明のポリウレタン類を、他のポリマーと混合して用いる場合には、本発明のポリウレタン類の使用割合は、本発明のポリウレタン類と他のポリマーとの合計量を100重量%とした場合に、1～99重量%程度とすることが好ましく、5～80重量%程度とすることがより好ましい。

コーティング剤を塗布した後、有機溶媒を除去することによって、本発明のポリウレタン類によるコーティング層が形成される。有機溶媒を除去する方法については、特に限定はないが、例えば、好ましい方法として、窒素、アルゴン、ヘリウム等の不活性ガス雰囲気下で20～100℃程度で0.1～180分間程度加熱乾燥した後、20～100℃程度で0.1～36時間程度減圧乾燥する方法を挙げることができる。

形成されるコーティング層の厚さは、特に限定されるものではないが、通常、0.1～100μm程度、好ましくは0.5～70μm程度とすればよい。コーティング層の厚さは、コーティング組成物中のポリマー濃度やコーティングの回数によって容易に調整できる。

コーティング層を形成する医療用具の材質については、

特に限定はされないが、通常、上記した医療用具の材料として従来から使用されているポリマー材料が用いられる。

本発明のポリウレタン類を医療用具の素材として用いる場合には、本発明のポリウレタン類を単独で用いてもよく、或いは、要求される物性等に応じて、上述した血液適合性が要求される医療用具の材料として使用されているポリマー材料と混合して用いても良い。混合して用いる場合には、本発明のポリウレタン類の使用割合は、通常、本発明のポリウレタン類と他のポリマーとの合計量を100重量%とした場合に、1～60重量%程度とすればよく、5～50重量%程度とすることが好ましい。

本発明のポリウレタン類を素材として医療用具を得るには、それぞれの目的物に応じて、従来から行われている公知の方法で製造すればよい。

発 明 の 効 果

本発明のポリウレタン類は、良好な生体適合性を有し、生体成分との接触初期から長期接触後に至るまで優れた抗血栓性能を安定して発揮することができる。

本発明のポリウレタン類を、血液適合性が要求される医療器具、機器類等の医療用具の素材、又はこれらの医療用具に対するコーティング剤として用いることによ

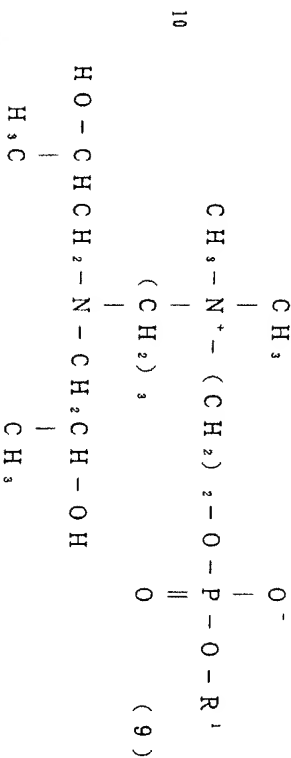
45

って、血液適合性を有し、優れた抗血栓性能を安定して発揮できる医療用器具、機器類等の医療用具を得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

5 以下、実施例を用いて本発明を説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

<製造例 1>

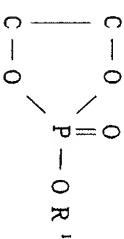


15 上記一般式(9)において、 $\text{R}^1 = \text{R}^4 - (\text{A})_n$ であり、 $\text{R}^4 = \text{ブチル}$ 、 $\text{A} = \text{オキシエチレン-オキシプロピレン共重合体}$ 、 n は平均値4であるジオール(以下SEOと略記する)を以下の方法により製造した。

20 化学式 R^1OH (式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^4 - (\text{A})_n$ であり、 $\text{R}^4 = \text{ブチル}$ 、 $\text{A} = \text{オキシエチレン-オキシプロピレン共重合体}$ 、 n は平均値4である)で表されるアルコール

46

($\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_2\text{C}_4\text{H}_9$) (三洋化成製、商標名：ニューポール 50HB-55) 42.0 g及びトリエチルアミン24.3 mlをTHF 70 mlに溶解した溶液に、2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(COP) 25.00 gをTHF 150 mlに溶解した溶液を、窒素気流中で、-20℃でゆっくり滴下し、滴下後、この反応溶液を-10℃で5時間窒素気流下で攪拌し、反応後、沈殿物(トリエチルアミン塩酸塩)を濾別し、濾液を減圧下留去し、残渣を減圧乾燥して、透明液体である下記式で表される化合物(式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^4 - (\text{A})_n$ であり、 $\text{R}^4 = \text{ブチル}$ 、 $\text{A} = \text{オキシエチレン-オキシプロピレン共重合体}$ 、 n は平均値4である。以下、これをEOOPと略記する)を収率93%で得た。



20

EOOP

化合物の同定： $^1\text{H-NMR}$ スベクトル(重クロロホルム, 25℃, 200 MHz) δ/ppm : 0.9 (3H, t,

$\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 1. 2 (6H, d, $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CHO}$), 1. 3
 (2H, m, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{Me}$ in Bu), 1. 6 (2H, m,
 $\text{OCC}\underline{\text{H}}_2$), 3. 5 (16H, m, $\text{OCC}\underline{\text{H}}_2$, (C_2H_4
 $\text{O})_2(\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{MeO})_2$), 4. 3 (4H, m, PO
 $\text{C}\underline{\text{H}}_2$).
 ^1R スペクトル (neat): 2900, 2840 (ν
 CH), 1235 (ν_{PO}), 1050 ($\nu_{\text{C-O}}$), 10
 20 ($\nu_{\text{PO-C}}$) cm^{-1} .

10 次いで、得られた EOPP と 4-(3-N, N-ジメ
 チルアミノプロピル)-4-アザ-2, 6-ジヒドロキ
 シヘプタン (ADO) を、等モルずつ乾燥アセトニトリ
 ルに溶解させ、密閉反応器中で、65℃で24時間反応
 を行った。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシクロ
 ヘキサンで数回洗浄することによって、黄色粘稠液体で
 ある SEO を収率 87% で得た。

化合物の同定: $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (重クロロホルム,
 25℃, 200MHz) δ/ppm : 0. 8 (3H, t,
 $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ in Oct), 1. 1 (6H, d, $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CH}$),
 20 1. 2 (6H, d, $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CO}$), 1. 3 (2H, m, C
 $\underline{\text{H}}_2\text{Me}$ in Bu), 1. 7 (4H, m, $\text{NCC}\underline{\text{H}}_2$,
 $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{Et}$ in Bu), 3. 2 (3H, s, $\text{NCC}\underline{\text{H}}_3$),

3. 6-4. 1 (26H, m, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CC}\underline{\text{H}}_2\text{N}$, $\text{N}^+\text{C}\underline{\text{H}}_2$
 $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OP}$, $\text{OCC}\underline{\text{H}}_2$, ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_2(\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{MeO})$
 $_2$), 4. 3 (2H, m, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$).
 ^1R スペクトル (neat): 3300 (ν_{OH}), 29
 00 (ν_{CH}), 1220 (ν_{PO}), 1050 ($\nu_{\text{C-O}}$),
 1040 ($\nu_{\text{PO-C}}$) cm^{-1} .

< 製造例 2 >

上記一般式 (9) において、 R^1 = オクチルである 2-
 [3, 7-ジアザ-3, 3-ジメチル-7-(2-ヒド
 ロキシプロピル)-9-ヒドロキシデシル]-2'-オ
 クチルホスファート (以下、SCs と略記する) を以下の
 方法で製造した。

15 オクタン-2-オール 26. 8 ml 及びトリエチルアミン 23.
 6 ml を THF 50 ml に溶解した溶液に、COP 24.
 10 g を THF 100 ml に溶解した溶液を、窒素気流
 中で、-20℃でゆっくり滴下し、滴下後、この反応溶
 液を -10℃で5時間窒素気流下で反応させた。反応後、
 沈殿物 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、濾液を減
 圧下留去し、残渣を減圧乾燥して、無色透明液体である
 2-オクチルオキシ-2-オキソ-1, 3, 2-ホスホ
 ラン (OOP) を収率 95% で得た。

化合物の同定: $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (重クロロホルム,

49

25℃, 200 MHz) δ /ppm: 0.8 (6H, t, CH_2), 1.3 (10H, s, $\text{OCC}(\text{CH}_2)_5$), 1.7 (2H, m, OCCCH_2), 4.1 (2H, t, OCH_2), 4.3 (4H, m, POCH_2).

5 IRスペクトル(neat): 2900, 2840 (ν_{CH}), 1235 ($\nu_{\text{P-O}}$), 1020 ($\nu_{\text{P-O-C}}$) cm^{-1} .

10 次いで、得られたOOPとADOを、等モルずつ乾燥アセトニトリルに溶解させ、密閉反応器中で、65℃で24時間反応を行った。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシクロヘキサンで数回洗浄することによって、黄色粘稠液体であるSC₂を収率93%で得た。

15 化合物の同定: $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(重クロロホルム, 25℃, 200 MHz) δ /ppm: 0.8 (3H, t, CH_2), 1.1 (6H, d, CH_2CH), 1.3 (10H, s, $\text{OCC}(\text{CH}_2)_5$), 1.6 (2H, m, NCCCH_2), 1.7 (2H, m, OCCCH_2 in oct), 3.2 (3H, s, NCH_3), 3.6-4.1 (14H, m, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CCH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OPOCH}_2$), 4.3 (2H, m, CHOH).

20 IRスペクトル(neat): 3300 (ν_{OH}), 29

50

00 (ν_{CH}), 1220 ($\nu_{\text{P-O}}$), 1040 ($\nu_{\text{P-O-C}}$) cm^{-1} .

<製造例3>

5 製造例2で用いたADOに代えて、2-N, N-ジメチルアミノメチル-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いる以外は、製造例2と同様にして、黄色粘稠液体である2-(3-アザ-3, 3-ジメチル-5, 5-ビスヒドロキシメチル-ヘキシル)-2'-オクタチルホスフェートを収率89%で得た。

10 化合物の同定: $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(重クロロホルム, 25℃, 200 MHz) δ /ppm: 0.8 (3H, t, CH_2 in oct), 1.2 (3H, s, CCH_2), 1.3 (10H, s, $\text{OCC}(\text{CH}_2)_5$), 1.7 (2H, m, OCCCH_2), 3.2 (3H, s, NCH_3), 3.6-4.1 (12H, m, $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OP OCH}_2$), 4.3 (2H, m, CHOH).

15 IRスペクトル(neat): 3300 (ν_{OH}), 2900 (ν_{CH}), 1220 ($\nu_{\text{P-O}}$), 1040 ($\nu_{\text{P-O-C}}$) cm^{-1} .

<実施例1>

20 製造例1で得たSEO 7.90g、ポリテトラメチレンジグリコール(平均分子量1300)(以下PTMG

と略記する) 20. 28g、及びアタランジオール(以下BDと略記する) 3. 64gを、DMAc 70mlに溶解させた。この溶液に4, 4'-メチレンジス(シクロヘキシルイソシアネート)(以下HMDIと略記する) 18. 36gをDMAc 30mlに溶解した溶液を、アルゴンガスによって反応器内を充分に置換した後、ゆっくり滴下した。滴下後、100℃24時間攪拌し、重合を行った。この反応混合物を水 1500mlに攪拌しながら注ぎ込み、生成した沈澱物を濾別し、テトラヒドロフラン(以下THFと略記する)に溶解し、さらに50vol%メタノール水溶液に攪拌しながら注ぎ込み、生じた沈澱物を回収して減圧乾燥し、重合体Aを得た。得られた重合体Aの重量平均分子量は、123, 000であった。

15 この共重合体AをTHFに溶解して5%溶液とした。この溶液20gを水平に保った12cm×12cmのガラス板上に均一に載せ、40℃で8時間窒素気流下で乾燥後、40℃で減圧乾燥を15時間行ない、厚さ約60μmのフィルムA1を得た。

20 このフィルムでの血漿相対凝固時間の測定を以下の方法で行った。

フィルムA1を直径約3cmの円形に切り抜き、直径

10cmの時計皿の中央にはりつけた。このフィルム上にウサギ(日本白色種)のクエン酸加血漿200μlを取り、0. 025mol/lの塩化カルシウム水溶液200μlを加え、時計皿を37℃の恒温槽に浮かせながら液が混和するように穏やかに振盪した。塩化カルシウム水溶液を添加した時点から血漿が凝固する(血漿が動かなくなる時点)までの経過時間を測定し、同様の操作をガラス上で行った場合の血漿凝固に要した時間で割り、相対凝固時間として表した。

10 重合体A溶液をTHFで希釈して1%とし、この溶液に40~60メッシュのガラスビーズを30分浸漬した後ガラスフィルターで濾過し、窒素気流下40℃で8時間、40℃で減圧乾燥を15時間行ってガラス表面上に重合体Aをコートして、コーティングベーズA1を得た。ヒト血清のPBS2倍希釈液1mlにこのコーティングベーズA1 100mgを浸漬し、穏やかに振盪しながら37℃で30分間インキュベートした。この液をサンプルとしてMayer法(Mayer, M. M. , "Complement and Complement fixation" Experimental Immunochemistry 2nd Ed. p. 133-240, C. C. Thomas Publis

her, 1961)により溶血補体価(CH50)を測定した。結果はビーズを加えない前記希釈血清1mlにおける補体価を100%とし、百分率によって表1に示す。

5 フィルムA1をPBS緩衝液に浸漬し、37℃の振盪恒温槽で2週間にわたって溶出を行い、フィルムA2を得た。PBS緩衝液は毎日交換した。フィルムA1と同様の方法でフィルムA2での血漿相対凝固時間について評価を行った。結果は表1に示す。

10 重合体AのTHF2%溶液を調製し、これに既存の人工肺用ポリプロピレン製多孔質ホローファイバーを浸漬して引き揚げ、40℃で12時間乾燥することによってコーティングを行い、ホローファイバーA1を得た。

15 このホローファイバーA1を使用しinvivoで抗血栓性を評価した。実験方法は次の通りである。

2. 5～3.0kg)の大腿静脈を剥離して、末梢側を糸で結紮し、糸から2～3cmのところを血管鉗子でクランプした。結紮部分の中核側を眼下剪刀で血管径の1/4～1/3切り、そこから試料であるホローファイバーを10cm、中核側に向かって挿入した。挿入位置から1cmほどのところで、血管外に出ているホローファ

イバーの端部を縫いつけ、ホローファイバーが流されるのを防止した。切開部分を縫合し、抗生物質を投与して、以後試料を取り出すまで1ヶ月間にわたって飼育した。

5 1ヶ月間後、ヘパリン化ベンツトバルビタールで麻酔下、正中切開を施し、腹部大動脈より適当なチューブを用いて脱血してウサギを犠死させた後、ホローファイバーを挿入した部分の血管を切断した。血管を切開してホローファイバーと血管内部を写真に撮るとともに、目視で観察し5段階評価を行った。結果は表1に示す。

10 表1におけるinvivo抗血栓性の5段階評価とは次の通りである。

a : 血小板凝集、血栓生成、ファイブリン生成いずれも観察されない。

15 b : ファイブリン生成又は血小板凝集は見られるが血栓生成は観察されない。

c : ファイブリン生成又は血小板凝集が見られ血栓生成がわずかに観察される。

d : ファイブリン生成又は血小板凝集が見られ血栓生成がかなり観察される。

20 e : ファイブリン生成又は血小板凝集が見られ大量の血栓生成が観察される。
<実施例2>

5 S E O 7. 9 0 1 g、P T M G 1 3. 5 2 g 及び
B D 4. 1 1 g を D M A c 7 0 m l に溶解させた。
この溶液に H M D I 1 8. 3 6 g を D M A c 3 0 m l
に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。ま
た、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、
重合体 B を得た。得られた重合体 B の重量平均分子量は、
1 0 4. 0 0 0 であった。

実施例 1 と同様の方法で重合体 B からフイルム B 1、
コーティングペース B 1 及びホロフライバー B 1 を得た。
また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について
10 血漿相対凝固時間、補体価、i n v i v o 抗血栓性を
測定した。結果を下記表 1 に示す。

さらに、フイルム B 1 の P B S 緩衝液溶出を実施し、
得られた溶出フイルム B 2 の血漿相対凝固時間について
15 も測定した。結果は下記表 1 に示す。

< 実施例 3 >

20 S E O 7. 9 0 g、N - (N ' , N ' - ビス (2 -
ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピレン-N, N - ジ
メチルアソモニウムクロライド (以下 A D O - C 1 と略
記する) 1. 8 8 g、P T M G 2 0. 8 0 g 及び B
D 3. 9 7 g、を D M A c 7 0 m l に溶解させた。
この溶液に H M D I 1 8. 3 6 g を D M A c 3 0 m

1 に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。
また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、
重合体 C を得た。得られた重合体 C の重量平均分子量は、
9 5. 0 0 0 であった。

5 実施例 1 と同様の方法で重合体 C からフイルム C 1 を
得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿
相対凝固時間を測定した。

また、実施例 1 と同様の方法で重合体 C から得たフイ
ルム C 1、コーティングペース C 1 及びホロフライバ
10 - C 1 のそれぞれを 1 % ヘパリンナトリウム P B S 緩衝
液溶液 2 0 0 m l に 2 5 ° C で 2 4 時間浸漬し、フイルム
C 2、コーティングペース C 2 及びホロフライバー C
2 を得た。これらの試料について、実施例 1 と同様の方
法で血漿相対凝固時間、補体価、i n v i v o 抗血栓
15 性を測定した。

さらに、フイルム C 1、C 2 の P B S 緩衝液溶出を実
施し、それぞれから得られた溶出フイルム C 3、C 4 の
血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表 1 に示す。

20 < 実施例 4 >

S E O 7. 9 0 g、A D O - C 1 0. 9 4 g、P
T M G 2 0. 4 1 g 及び B D 3. 3 2 g を、D M A

c 70 ml に溶解させた。この溶液に HMDI 18.36 g を DMAc 30 ml に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、重合体 D を得た。得られた重合体 D の重量平均分子量は、76,000 であった。

実施例 1 と同様の方法で重合体 D から フォルム D 1 を得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿相対凝固時間を測定した。

また、実施例 1 と同様の方法で重合体 D から得た フォルム D 1、コーテイングビーズ D 1 及びホローフライバード 1 のそれぞれを 1% ヘパリンナトリウム PBS 緩衝液溶液 200 ml に 25℃ で 24 時間浸漬し、フォルム D 2、コーテイングビーズ D 2 及びホローフライバード 2 を得た。これらの試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

さらに、フォルム D 1、D 2 の PBS 緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出 フォルム D 3、D 4 の血漿相対凝固時間についても測定した。

20 以上の結果を下記表 1 に示す。

< 実施例 5 >

SEO 7.90 g、N, N-ジメチル-N, N-ジ

エタノールアソモニウムクロライド (以下 MDEA-C1 と略記する) 0.59 g、PTMG 20.15 g 及び BD 3.34 g を DMAc 70 ml に溶解させた。この溶液に HMDI 18.36 g を DMAc 30 ml に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、重合体 E を得た。得られた重合体 E の重量平均分子量は、147,000 であった。

実施例 1 と同様の方法で重合体 E から フォルム E 1 を得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿相対凝固時間を測定した。

また、実施例 1 と同様の方法で重合体 E から得た フォルム E 1、コーテイングビーズ E 1 及びホローフライバード E 1 のそれぞれを 1% ヘパリンナトリウム PBS 緩衝液溶液 200 ml に 25℃ で 24 時間浸漬し、フォルム E 2、コーテイングビーズ E 2 及びホローフライバード E 2 を得た。これらの試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

20 さらに、フォルム E 1、E 2 の PBS 緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出 フォルム E 3、E 4 の血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表 1 に示す。

<実施例 6>

- 5 S E O 3. 9 5 g、P T M G 1 7. 8 1 g 及び B
D 4. 4 4 g を、D M A c 7 0 m l に溶解させた。
この溶液に H M D I 1 8. 3 6 g を D M A c 3 0 m l
に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。ま
た、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、
重合体 F を得た。得られた重合体 F の重量平均分子量は、
9 4, 0 0 0 であった。

- 10 実施例 1 と同様の方法で重合体 F からフイルム F 1、
コーティングビーズ F 1 及びホロフライバー F 1 を得た。
また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について
血漿相対凝固時間、補体価、i n v i v o 抗血栓性を
測定した。結果を下記表 1 に示す。

- 15 さらに、フイルム F 1 の P B S 緩衝液溶出を実施し、
得られた溶出フイルム F 2 の血漿相対凝固時間について
も測定した。結果は下記表 1 に示す。

<実施例 7>

- 20 S E O 3. 9 5 g、A D O - C 1 0. 9 4 g、P
T M G 1 8. 2 0 g 及び B D 4. 1 0 g を、D M A
c 7 0 m l に溶解させた。この溶液に H M D I 1 8.
3 6 g を D M A c 3 0 m l に溶解した溶液を実施例 1

と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実
施例 1 と同様の方法で行い、重合体 G を得た。得られた
重合体 G の重量平均分子量は、8 3, 0 0 0 であった。

- 5 実施例 1 と同様の方法で重合体 G からフイルム G 1 を
得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿
相対凝固時間を測定した。

- 10 また、実施例 1 と同様の方法で重合体 G から得たフイ
ルム G 1、コーティングビーズ G 1 及びホロフライバ
ー G 1 のそれぞれを 1 % ヘパリンナトリウム P B S 緩衝
液溶液 2 0 0 m l に 2 5 ° C で 2 4 時間浸漬し、フイルム
G 2、コーティングビーズ G 2 及びホロフライバー G
2 を得た。これらの試料について、実施例 1 と同様の方
法で血漿相対凝固時間、補体価、i n v i v o 抗血栓
性を測定した。

- 15 さらに、フイルム G 1、G 2 の P B S 緩衝液溶出を実
施し、それぞれから得られた溶出フイルム G 3、G 4 の
血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表 1 に示す。

<実施例 8>

- 20 製造例 2 で得た S C。 9. 5 5 g、P T M G 2 0.
5 4 g 及び B D 2. 9 9 g を、D M A c 7 0 m l に
溶解させた。この溶液に H M D I 1 8. 3 6 g を D M

A c 30 ml に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、重合体 H を得た。得られた重合体 H の重量平均分子量は、132,000 であった。

- 5 実施例 1 と同様の方法で重合体 H からフイルム H 1、コーティングベース H 1 及びホロフライバー H 1 を得た。また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。結果を下記表 1 に示す。

- 10 さらに、フイルム H 1 の P B S 緩衝液溶出を実施し、得られた溶出フイルム H 2 の血漿相対凝固時間についても測定した。結果は下記表 1 に示す。

<実施例 9>

- 15 S C, 9.55 g、P T M G 13.39 g 及び B D 3.49 g を、D M A c 70 ml に溶解させた。この溶液に H M D I 18.36 g を D M A c 30 ml に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、重合体 I を得た。得られた重合体 I の重量平均分子量は、68,000 であった。

実施例 1 と同様の方法で重合体 I からフイルム I 1、コーティングベース I 1 及びホロフライバー I 1 を得た。

また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。結果を下記表 1 に示す。

- 5 さらに、フイルム I 1 の P B S 緩衝液溶出を実施し、得られた溶出フイルム I 2 の血漿相対凝固時間についても測定した。結果は下記表 1 に示す。

<実施例 10>

- 10 S C, 9.55 g、A D O - C I 0.94 g、P T M G 21.06 g 及び B D 2.64 g を、D M A c 70 ml に溶解させた。この溶液に H M D I 18.36 g を D M A c 30 ml に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、重合体 J を得た。得られた重合体 J の重量平均分子量は、88,000 であった。

- 15 実施例 1 と同様の方法で重合体 J からフイルム J 1 を得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿相対凝固時間を測定した。

また、実施例 1 と同様の方法で重合体 J から得たフイルム J 1、コーティングベース J 1 及びホロフライバー J 1 のそれぞれを 1% ヘパリンナトリウム P B S 緩衝液溶液 200 ml に 25℃ で 24 時間浸漬し、フイルム J 2、コーティングベース J 2 及びホロフライバー J 2

2を得た。これらの試料について、実施例1と同様の方法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

さらに、ファイルJ1、J2のPBS緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出ファイルJ3、J4の血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表1に示す。

<実施例11>

SC, 3.18g, PTMG 17.29g及びBD
4.48gを、DMAC 70mlに溶解させた。この溶液にHMDI 18.36gをDMAC 30mlに溶解した溶液を実施例1と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例1と同様の方法で行い、重合体Kを得た。得られた重合体Kの重量平均分子量は、114,000であった。

実施例1と同様の方法で重合体KからファイルK1、コーティングビーズK1及びホロフライバーK1を得た。また、実施例1と同様の方法でこれらの試料について血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。結果を下記表1に示す。

さらに、ファイルK1のPBS緩衝液溶出を実施し、得られた溶出ファイルK2の血漿相対凝固時間について

も測定した。結果は下記表1に示す。

<実施例12>

SC, 3.18g, ADO-CI 0.94g, PTMG 17.68g及びBD 4.14gを、DMAC 70mlに溶解させた。この溶液にHMDI 18.36gをDMAC 30mlに溶解した溶液を実施例1と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例1と同様の方法で行い、重合体Lを得た。得られた重合体Lの重量平均分子量は、165,000であった。

実施例1と同様の方法で重合体LからファイルL1を得た。この試料について、実施例1と同様の方法で血漿相対凝固時間を測定した。

また、実施例1と同様の方法で重合体Lから得たファイルL1、コーティングビーズL1及びホロフライバーL1のそれぞれを1%ヘパリンナトリウムPBS緩衝液溶液200mlに25℃で24時間浸漬し、ファイルL2、コーティングビーズL2及びホロフライバーL2を得た。これらの試料について、実施例1と同様の方法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

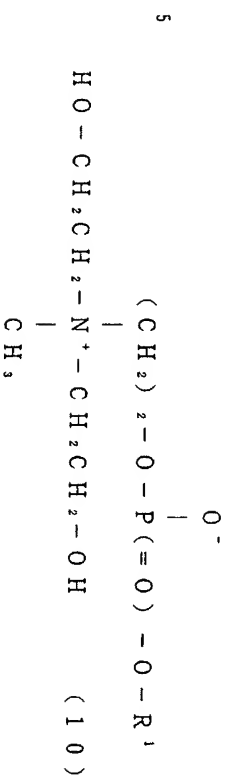
さらに、ファイルL1、L2のPBS緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出ファイルL3、L4の

65

血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表 1 に示す。

< 比較例 1 >



10 上記一般式 (10) において、R¹ = オクチルである 2
 - [ビス (2-ヒドロキシエチル) メチルアンモニオ]
 エチル-2'-オクチルホスフエート (以下 MC と略記
 する。) 7. 46 g、PTMG 19. 24 g 及び B
 D 3. 08 g を、DMAc 70 ml に溶解させた。
 15 この溶液に HMDI 18. 36 g を DMAc 30 ml
 に溶解した溶液を実施例 1 と同様の条件で滴下した。ま
 た、その他の実験操作は実施例 1 と同様の方法で行い、
 重合体 M を得た。得られた重合体 M の重量平均分子量は、
 89, 000 であった。

20 実施例 1 と同様の方法で重合体 M からフイルム M1、
 コーティングビーズ M1 及びホロフレイバー M1 を得た。
 また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について

66

血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を
 測定した。結果を下記表 1 に示す。

さらに、フイルム M1 の PBS 緩衝液溶出を実施し、
 得られた溶出フイルム M2 の血漿相対凝固時間について
 5 も測定した。結果は下記表 1 に示す。

< 比較例 2 >

MC: 7. 46 g、MDEA-CI 0. 59 g、P
 TMG 19. 50 g 及び BD 2. 75 g を、DMA
 c 70 ml に溶解させた。この溶液に HMDI 18.
 10 36 g を DMAc 30 ml に溶解した溶液を実施例 1
 と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実
 施例 1 と同様の方法で行い、重合体 N を得た。得られた
 重合体 N の重量平均分子量は、79, 000 であった。

実施例 1 と同様の方法で重合体 N からフイルム N1 を
 15 得た。この試料について、実施例 1 と同様の方法で血漿
 相対凝固時間を測定した。

また、実施例 1 と同様の方法で重合体 N から得たフイ
 ルム N1、コーティングビーズ N1 及びホローフレイバ
 ー N1 のそれぞれを 1% ヘパリンナトリウム PBS 緩衝
 20 液溶液 200 ml に 25℃ で 24 時間浸漬し、フイルム
 N2、コーティングビーズ N2 及びホローフレイバー N
 2 を得た。これらの試料について、実施例 1 と同様の方

法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

さらに、フイルムN1、N2のPBS緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出フイルムN3、N4の血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表1に示す。

〈比較例3〉

MC。2. 49g、PTMG 16. 90g及びBD 4. 51gを、DMAc 70mlに溶解させた。この溶液にHMDI 18. 36gをDMAc 30mlに溶解した溶液を実施例1と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例1と同様の方法で行い、重合体Oを得た。得られた重合体Oの重量平均分子量は、152, 000であった。

15 実施例1と同様の方法で重合体OからフイルムO1、コーティングビーズO1及びホロフライバーO1を得た。また、実施例1と同様の方法でこれらの試料について血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。結果を下記表1に示す。

20 さらに、フイルムO1のPBS緩衝液溶出を実施し、得られた溶出フイルムO2の血漿相対凝固時間についても測定した。結果は下記表1に示す。

〈比較例4〉

MC。2. 49g、MDEA-C1 0. 59g、PTMG 17. 03g及びBD 4. 18gを、DMAc 70mlに溶解させた。この溶液にHMDI 18. 36gをDMAc 30mlに溶解した溶液を実施例1と同様の条件で滴下した。また、その他の実験操作は実施例1と同様の方法で行い、重合体Pを得た。得られた重合体Pの重量平均分子量は、102, 000であった。実施例1と同様の方法で重合体PからフイルムP1を得た。この試料について、実施例1と同様の方法で血漿相対凝固時間を測定した。

15 また、実施例1と同様の方法で重合体Pから得たフイルムP1、コーティングビーズP1及びホロフライバーP1のそれぞれを1%ヘパリンナトリウムPBS緩衝液溶液200mlに25℃で24時間浸漬し、フイルムP2、コーティングビーズP2及びホロフライバーP2を得た。これらの試料について、実施例1と同様の方法で血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。

20 さらに、フイルムP1、P2のPBS緩衝液溶出を実施し、それぞれから得られた溶出フイルムP3、P4の血漿相対凝固時間についても測定した。

以上の結果を下記表 1 に示す。

〈比較例 5〉

医療用ポリウレタンとして広く使用されている市販の Tecoflex (Thermedics 社製) を用いて、実施例 1 と同様の方法でファイラム Q1、コーティングベース Q1 及びホロフナイバー Q1 を得た。

また、実施例 1 と同様の方法でこれらの試料について血漿相対凝固時間、補体価、in vivo 抗血栓性を測定した。結果を下記表 1 に示す。

10 さらに、ファイラム Q1 の PBS 緩衝液溶出を実施し、得られた溶出ファイラム Q2 の血漿相対凝固時間についても測定した。結果は下記表 1 に示す。

15

20

表 1

実施例 番号	試料の種類	相対凝固時間 (ガラス=1.00)	in vivo 抗血栓性	補体価 (%)
1	A1	7.2	a	80
	A2	7.0	-	-
2	B1	7.1	a	81
	B2	6.8	-	-
3	C1	7.2	-	-
	C2	>10	a	87
	C3	7.0	-	-
	C4	7.1	-	-
4	D1	7.1	-	-
	D2	>10	a	88
	D3	7.0	-	-
	D4	6.9	-	-
5	E1	7.1	-	-
	E2	>10	a	85
	E3	6.9	-	-
	E4	6.9	-	-
6	F1	6.2	b	76
	F2	5.9	-	-
7	G1	5.9	-	-
	G2	>10	b	79
	G3	5.8	-	-
	G4	5.8	-	-
8	H1	6.2	b	73
	H2	6.1	-	-
9	I1	6.1	-	-
	I2	5.8	b	72
10	J1	6.0	-	-
	J2	>10	b	78
	J3	5.7	-	-
	J4	5.7	-	-
11	K1	4.0	c	70
	K2	3.8	-	-
12	L1	3.9	-	-
	L2	>10	c	85
	L3	3.7	-	-
	L4	3.6	-	-

表 1 (続き)

比較例 番号	試料の種類	相対凝固時間 (ガラス=1.00)	in vivo 抗血栓性	補体価 (%)
1	M 1	3. 2	c	6. 9
	M 2	2. 9	-	-
2	N 1	3. 2	-	-
	N 2	> 1. 0	c	7. 0
	N 3	2. 7	-	-
	N 4	2. 7	-	-
3	O 1	2. 8	d	6. 8
	O 2	2. 7	-	-
4	P 1	2. 9	-	-
	P 2	> 1. 0	d	6. 7
	P 3	2. 6	-	-
	P 4	2. 6	-	-
5	Q 1	1. 9	e	6. 0
	Q 2	2. 0	-	-

表 1 に示した結果から分かるように、本発明のポリウレタン類から成形したフィルムは、優れた抗血栓性を示しており、1 ヶ月間血管内に留置後も性能が維持されている。

また、実施例 1 と 6 又は実施例 8 と 11 を比べて見るとポリマー中のホスホリルコリン含量が異なるため、抗血栓性に差がみられた。これに加えて、ホスホリルコリンを側鎖ではなく主鎖に有する比較例 1 ～ 4 の材料は、構造中にホスホリルコリンを含有するため、比較例 5 と比べると抗血栓性は向上している。これらの 2 点の結果は、ホスホリルコリンが材料への抗血栓性の付与に大きく関与していることを明確にしている。また、実施例 1 ～ 12 と比較例 1 ～ 4 を比較すると、主鎖中にホスホリルコリンを含有するよりも、側鎖中にホスホリルコリンを有する方がその抗血栓性が著しく向上することが明らかである。これは、ホスホリルコリンを側鎖中に含むことにより、主鎖中に含まれる場合に比べ高分子鎖に抑制されることなく性能を効率よく発揮していることによると考えられる。さらに、一般式 (9) の R' にポリオキシアルキレンモノアルキルエーテル基を有する実施例 1 ～ 7 で得た重合体と R' がアルキル基である実施例 8 ～ 12 で得た重合体を比較すると、実施例 1 ～ 5 で得た重合体は、

73

ホスホリルコリン誘導体の含量が実施例 8 で得た重合体より少ないにもかかわらず、その抗血栓性は実施例 8 で得た重合体より優れている。この結果は、実施例 1〜7 で得た重合体は、親水性基であるポリオキシアルキレン基を有するため、その抗血栓性が向上したことによるものと考えられる。

さらに、実施例 3〜5 に示した様に第 4 級アソモニウムカチオンを含有し、ヘパリンを付与した場合、それらの初期の抗血栓性は著しく向上する。しかし、これらの材料を 37℃ で 2 週間 PBS 緩衝液溶出した材料の抗血栓性はヘパリンを付与していない材料と同程度まで低下する。これは材料に付与されていたヘパリンが PBS 緩衝液に溶出してしまい、そのヘパリンの効果がなくなっていることを意味する。しかし、ヘパリンが溶出してしまった後の材料はヘパリンを付与していない材料と同程度の抗血栓性を発揮していることはホスホリルコリンがこの抗血栓性維持に寄与しているためであろう。加えて、実施例 3 と 4 においてヘパリンと静電的相互作用する第 4 級アソモニウムカチオンの含有量に差があるにもかかわらず、抗血栓性の差が見られないことより、第 4 級アソモニウムカチオンが少量でも十分にヘパリンと錯化し、初期の抗血栓性を向上させることができることが判る。

74

同様な結果は比較例にも見られることからそのヘパリンの効果については血液との接触後短期間のみの効果であると考えられる。

実施例 1 と 2 では、ソフトセグメントである PTMG の含量が異なるが、これらの含量は抗血栓能には影響がないことが伺える。

以上の結果より、本発明のポリウレタン類は、側鎖にホスホリルコリン構造を含むことによって、PBS 緩衝液 2 週間溶出後およびウサギ大腿静脈内留置 1 ヶ月後も安定した抗血栓性を発揮できることが明らかであり、特に、側鎖末端に親水性基であるポリオキシアルキレン基を導入した場合には、親水性化の効果によって、特に優れた抗血栓性を発揮できることが判る。

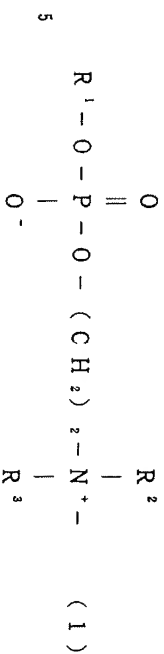
15
また後の材料はヘパリンを付与していない材料と同程度の抗血栓性を発揮していることはホスホリルコリンがこの抗血栓性維持に寄与しているためであろう。加えて、実施例 3 と 4 においてヘパリンと静電的相互作用する第 4 級アソモニウムカチオンの含有量に差があるにもかかわらず、抗血栓性の差が見られないことより、第 4 級アソモニウムカチオンが少量でも十分にヘパリンと錯化し、初期の抗血栓性を向上させることができることが判る。

20

75

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



〔式中、R¹は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基

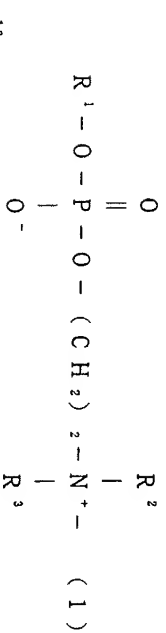


(式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はプロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであって異なっていないもよい。〕で表されるホスホリルコリン構造を側鎖を含む生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンウレタ。

76

2. ポリマー1. 0gに対して、一般式(1)で表されるホスホリルコリン構造に由来するリンを0.03～3.00ミリモル含む請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレタ。

3. (A) (i) 下記一般式 (1)



〔式中、R¹は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、又は下記基

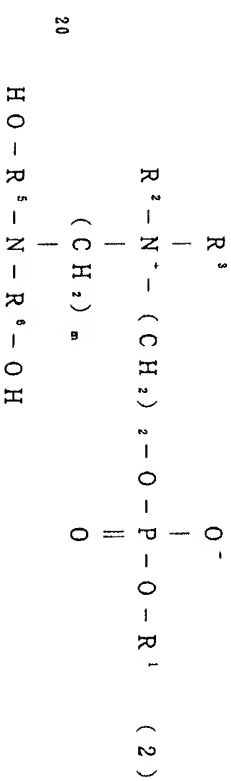


(式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はプロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであって

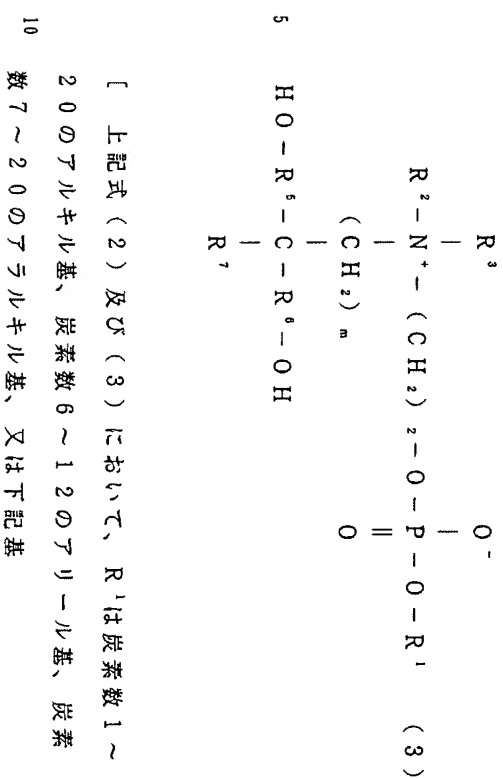
77

- も異なっているもよい。」で表されるホスホリルコリン構造を含むジオール0. 1～50モル%、
- (ii) ポリマージオール1～40モル%、
- (iii) 鎖伸長剤1～90モル%、並びに
- (iv) その他の活性水素含有化合物30モル%以下を含む、(i)～(iv)の成分の合計量が100モル%である活性水素含有化合物と、
- (B) ジイソシアネート化合物
- とを反応させて得られる請求項1に記載の生体適合性を有するポリウレタン又はポリウレタンポリウレア。

4. 一般式(1)で表されるホスホリルコリン構造を含むジオールが、下記式(2)及び(3)で表される化合物から選ばれた少なくとも一種である請求項3に記載のポリウレタン又はポリウレタンポリウレア:



78

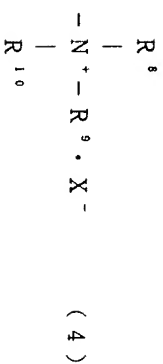


- (式中、Aは炭素数2～10のオキシアルキレン基であり、1種又は2種以上が混在してもよく、結合順はブロックでもランダムでもよい。また、nは1から30の整数である。R⁴は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。)である。また、R²及びR³は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、それぞれ同じであっても異なっているもよい。R⁵及びR⁶は炭素数2～10のアルキレン基であり、R⁵とR⁶はそれぞれ同じであっても異

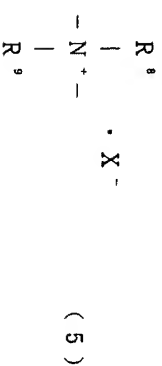
79

なっているもよい。mは1～10の整数である。また、式(3)におけるR'は、水素原子、炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基である。]

5. 下記一般式(4)



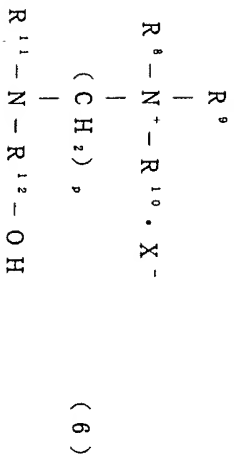
(式中、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、R⁸、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ同じであっても異なっているもよい。さらに、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。Xはアニオン性基又はアニオン性化合物である。)で表される第4級アミノニウム基を側鎖に含むか、又は下記一般式(5)



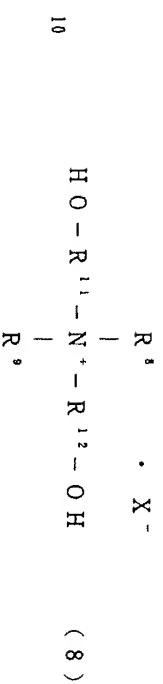
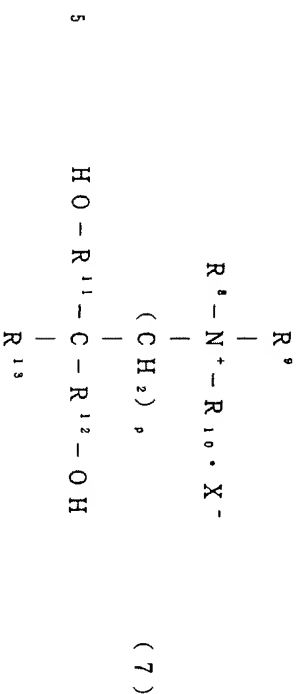
80

(式中、R⁸及びR⁹は、炭素数1～20のアラルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20のアラルキル基であり、R⁸及びR⁹はそれぞれ同じであっても異なっているもよい。さらに、R⁸及びR⁹のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。Xはアニオン性基又はアニオン性化合物である。)で表される第4級アミノニウム基を主鎖に含む請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレタ。

6. (iv) その他の活性水素含有化合物の一部又は全部として、下記式(6)～(8)で表される第4級アミノニウム基を含むジオールの少なくとも一種を用い、これらのジオールの使用量が、活性水素含有化合物の全量を100モル%とした場合に、0.1モル%以上である請求項3に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレタ:



81



〔式(6)～(8)において、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、又は炭素数7～20のアラルキル基であり、 R^8 、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ同じであっても異なってもよい。さらに、 R^8 、 R^9 及び R^{10} のうちいずれか1つが水素原子であってもよい。 X はアニオン性基又はアニオン性化合物である。 R^{11} 及び R^{12} は炭素数2～10のアルキレン基であり、 R^{11} と R^{12} はそれぞれ同じであっても異なってもよく、 R^{13} は炭素数1～20のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～20の

82

アラルキル基であり、 p は2～10の整数である。〕。

7. 重量平均分子量が3, 000～8, 000, 000である請求項1～6のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア。

8. アンモニウム基の少なくとも一部がムコ多糖類とイオン複合体を形成している請求項5又は6に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア。

9. ムコ多糖類がヘパリンである請求項8に記載のポリウレタン又はポリウレタンウレア。

10. 請求項1～9のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンウレアを有機溶媒中に含む抗血栓性コーティング剤。

11. 請求項1～9のいずれかに記載のポリウレタン又はポリウレタンウレアを有効成分とする抗血栓性医療用器具材料。

12. 請求項10に記載の抗血栓性コーティング剤によ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01702

るコーティング層を有する抗血栓性医療用具。

13. 請求項11に記載の抗血栓性医療用具用材料を用いて形成された抗血栓性医療用具。

5
10
15

20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C08G18/38, C09D175/00, A61L33/00		International application No. PCT/JP98/01702	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ C08G18/00-18/87, C09D175/00-175/16, A61L33/00			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, WPI/L			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
P, A	JP, 9-241330, A (NOF CORP.), September 16, 1997 (16. 09. 97), Claims (Family: none)	1-13	
A	JP, 8-134085, A (NOF CORP.), May 28, 1996 (28. 05. 96), Claims (Family: none)	1-13	
A	JP, 8-259654, A (NOF CORP.), October 8, 1996 (08. 10. 96), Claims (Family: none)	1-13	
A	JP, 62-500726, A (BIOCOMPATIBLES LTD.), March 26, 1987 (26. 03. 87), Claims & WO, 86/02933 & EP, 199790, A2 & US, 4689386	1-13	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents: A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E* earlier document(s) published on or after the international filing date L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed X* document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art Z* document number of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search June 26, 1998 (26. 06. 98)		Date of mailing of the international search report July 7, 1998 (07. 07. 98)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer	
Facsimile No.		Telephone No.	

国際調査報告		国際出願番号	PCT/J P98/01702	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C08G 18/38, C09D175/00, A61L 33/00				
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C08G 18/00-18/87, C09D175/00-175/16, A61L 33/00				
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの				
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE, WPI/L				
C. 関連すると認められる文献				
引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連する箇所を示す	関連する 請求の範囲の番号		
P, A	J P, 9-241330, A (日本油脂株式会社) 16. 9月. 1 997 (16. 09. 97) 特許請求の範囲 (ツレミリーなし)	1-13		
A	J P, 8-134085, A (日本油脂株式会社) 28. 5月. 1 996 (28. 05. 96) 特許請求の範囲 (ツレミリーなし)	1-13		
A	J P, 8-259654, A (日本油脂株式会社) 8. 10月. 1 996 (08. 10. 96) 特許請求の範囲 (ツレミリーなし)	1-13		
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の読さにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。				
* 引用文献のカテゴリ [A] 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの [E] 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの [L] 優先権主張に基拠する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) [O] 日附による提示、使用、展示等に基及する文献 [P] 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 [E] 同一パテントファミリー文献				
国際調査を完了した日	20. 06. 98	国際調査報告の発送日	07.07.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 印 橋本 栄和 (印)	4 J	8620	
電話番号	03-3581-1101	内線	3469	

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

国際調査報告		国際出願番号	PCT/J P98/01702	
C (続き). 関連すると認められる文献				
引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連する箇所を示す	関連する 請求の範囲の番号		
A	J P, 62-500726, A (パイオコンパライザルス・リミテッド) 26. 3月. 1987 (26. 03. 87) 請求の範囲とW O, 86/029333&EP, 199790, A2&US, 468 9386	1-13		

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1992年7月)